

Diarilacetilének és benzofurán-származékok szintézise

doktori értekezés tézisei

Csékei Márton

okleveles vegyész

Témavezető: Dr. Kotschy András

habilitált egyetemi docens

Kémia Doktori Iskola

Vezető: Dr. Inzelt György

egyetemi tanár

Szintetikus kémia, anyagtudomány és biomolekuláris kémia doktori program

Programvezető: Dr. Horváth István Tamás

egyetemi tanár



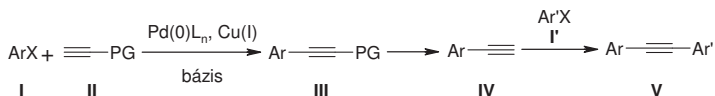
Eötvös Loránd Tudományegyetem

Kémiai Intézet

Budapest, 2008.

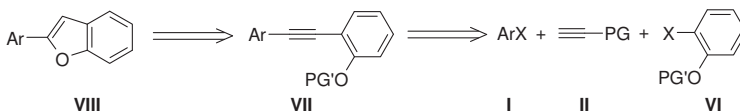
1. Bevezetés, célkitűzések

Az átmenetifém-katalizált eljárások közül kiemelkedő jelentőségűek a keresztkapcsolási reakciók, melyeknek egyik hatékony tagja a terminális acetilének és aril-halogenidek kapcsolására szolgáló Sonogashira reakció.¹ Védett acetilének alkalmazásakor a hármaskötés egy kapcsolás - védőcsoport eltávolítás - kapcsolás szekvenciával építhető be két aromás mag közé. Az irodalomban védett acetilénként főként etinil-trimetilszilán,² ritkábban 2-metil-3-butin-2-ol³ alkalmazására találunk példát. Kutatócsoportunk ez utóbbi vegyületet felhasználva, az 1. ábrán látható általános reakcióút alapján hatékony eljárást fejlesztett ki diarilacetilének előállítására.⁴ Célunk az aril-halogenidekből (I) és védett acetilénből (II) kiinduló diarilacetilénhez (V) vezető szintézisút kiterjeszthetőségének vizsgálata volt új acetilénforrás, például 1-etinil-ciklohexanol alkalmazásával.



1. ábra. Diarilacetilének előállítása védett acetilének felhasználásával, szekvenciális Sonogashira kapcsolással

Sonogashira kapcsolással előállíthatók olyan termékek is, amelyek alkalmasak kondenzált heterociklusok, például benzofuránok szintézisére. *orto*-Ariletinil-fenol-származékok (VII) gyűrűzárásával például 2-aril-benzofuránokhoz (VIII) juthatunk.⁵ Célunk egy olyan eljárás kidolgozása volt, amely a megfelelő aril-halogenidből (I), acetilénforrásból (II) és fenolszármazékból (VI) kiindulva lehetőleg a köztitermékek izolálása nélkül vezet a kívánt benzofuránokhoz.



2. ábra. 2-Aril-benzofuránok szintézisének stratégiája

¹ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.

² Mío, M. J.; Kopel, L. C.; Braun, J. B.; Gidzika, T. L.; Hull, K. L.; Brisbois, R. G.; Markworth, C. J.; Grieco, P. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3199.

³ Chow, H.; Wan, C.; Low, K.; Yeung, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1910.

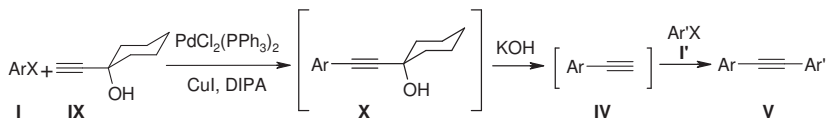
⁴ Novák, Z.; Nemes, P.; Kotschy, A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4917.

⁵ Arcadi, A.; Cacchi, S.; Marinelli, F. *Synthesis* **1986**, 749.

2. Saját eredmények

2.1. 1-Etínil-ciklohexanol alkalmazása diarilacetilének szintézisében

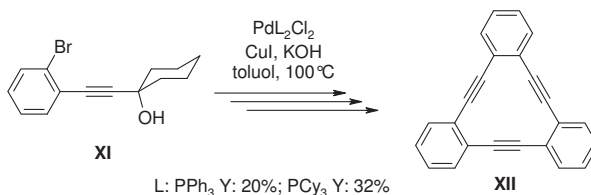
1-Etínil-ciklohexanol (**IX**) alkalmazását vizsgáltuk diarilacetilének szintézisében. Az eljárás kétféleképpen is kivitelezhető. A szekvenciális kapcsolások során a köztitermékként képződött ariletínil-ciklohexanolokat (**X**) izoláltuk, míg a dominó kapcsolásoknál a három lépést egy reakcióedényben, a köztitermékek izolálása nélkül hajtottuk végre. A ciklohexanon védőcsoport eltávolítása bázis jelenlétében ment végbe. A legjobb eredményeket diizopropilaminban kálium-hidroxidot alkalmazva értük el.



3. ábra. 1-Etínil-ciklohexanol (**IX**) alkalmazása szekvenciális illetve dominó kapcsolásban

2.1.1. Aril-halogenidek szekvenciális kapcsolása 1-etínil-ciklohexanollal

Aril-bromidok és 1-etínil-ciklohexanol (**IX**) Sonogashira kapcsolása során jó hozammal izoláltuk a megfelelő ariletínil-ciklohexanolokat (**X**) (75-87%), míg aril-jodidok alkalmazása esetén kiemelkedő hozamokat értünk el (91-99%). A szekvenciális kapcsolat második lépése során bázis hatására lehasad a ciklohexanon védőcsoport, s a képződött terminális acetilén (**IV**) *in situ* reagál a jelenlévő aril-halogeniddel (**I'**) diarilacetilént (**V**) eredményezve. Rendszerint jó hozammal izoláltuk a termékeket, kivéve, mikor az egyik, vagy mindkét aromás csoport elektronban gazdag volt. Ilyenkor általában akkor értünk el jobb eredményt, ha az elektrondúsabb ariletínil-ciklohexanolt kapcsoltuk a kevésbé elektrondús aril-halogenidhez. Ezen korlátozó tényezőtől eltekintve a szekvenciális kapcsolat megbízhatóan működött. Semleges és elektronban szegény aromás bromidok és jodidok kapcsolásánál jó hozamokat értünk el (61-95%). Öt- és hattagú heterociklusok valamint *orto*-helyzetben szubsztituált aromás halogenidek kapcsolásánál is sikeresen alkalmaztuk az eljárást.



4. ábra. Hexadehidro-tribenzo[12]annulén szintézise

Az újonnan bevezetett acetilénforrást sikerrel alkalmaztuk a hexadehidro-tribenzo[12]annulén (**XII**) szintézisében. 1-(2'-Brómfenil)etnil-ciklohexanol (**XI**) védőcsoportjának eltávolítása után a képződő brómfenil-acetilén három egymást követő Sonogashira kapcsolása vezetett a makrociklusos végtermékhez (**XII**). Az általunk elért hozam nem maradt el a más acetilénforrást használó irodalmi szintézisek hatékonyságától.⁶

2.1.2. Aril-halogenidek dominó kapcsolása 1-etinil-ciklohexanollal

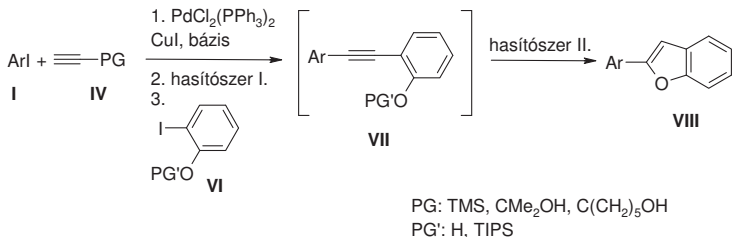
A dominó kapcsolás során a kiindulási aril-halogenidből (**I**) és 1-etinil-ciklohexanolból (**IX**) képződő 1-ariletinil-ciklohexanolt (**X**) nem izoláltuk, hanem a védőcsoport eltávolítás után rögtön reagáltattuk a következő aril-halogeniddel (**I'**). A három részlépéses szintézis eredményei hasonlóak a szekvenciális kapcsolásnál elértékhez, s itt is megfigyeltük a kapcsolási sorrend jelentőségét elektrondús arilcsoportok esetén. Az 1-etinil-ciklohexanolt használó eljárásaink hasonló illetve jobb eredményeket adtak, mint az analóg metilbutinolt alkalmazó eljárások.

2.2. 2-Aril-benzofuránok szintézise

Az előzőekben leírt diarilacetilén szintézis stratégiát kiterjesztettük 2-halofenol-származékokra (**VI**) is. Jódbenzolt kapcsoltunk etinil-trimetilszilánnal, 2-metil-3-butin-2-ollal és 1-etinil-ciklohexanollal. A védőcsoport eltávolítás után a képződött fenilacetilént 2-jódfenollal reagáltattuk, azonban a kívánt végtermék csak TMS-acetilén alkalmazása esetén képződött (65%), ezért karbinol típusú acetilénforrások alkalmazása esetén szükségessé vált a fenolrészet védése. Triizopropilszilil védőcsoporttal védett 2-jódfenollal sikerült kapcsolást kiváltanunk, és a

⁶ Huynh, C.; Linstumelle, G. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6337.

képződött diarilacetilén-származék (**VII**) tetrabutylammónium-fluorid hatására spontán gyűrűt zárt.



5. ábra. 2-Aril-benzofurán „one-pot” szintézise különböző acetilénforrásokkal

Az ötlépéses (kapcsolás – védőcsoport eltávolítás – kapcsolás – védőcsoport eltávolítás – gyűrűzárás) szintézisben 2-metil-3-butin-2-ollal 76%, míg 1-etinil-ciklohexanollal 87%-os hozamot értünk el, és mindezt úgy, hogy egyetlen köztterméket sem izoláltunk. Az eredmények alapján a továbbiakban 1-etinil-ciklohexanolt alkalmaztunk acetilénforrásként.

A szintézis stratégia alkalmazhatóságát vizsgáltuk különböző aril-halogenideken és fenol-származékokon. Elektronrús és elektronszegény, valamint *orto*, *meta* és *para*-helyzetben szubsztituált aril-halogenidek alkalmazása esetén egyaránt jó hozammal (62-87%) izoláltuk a 2-aryl-benzofuránokat (**VIII**). A szintézis során képződő 2-arietinil-*O*-triizopropilszililfenol (**VII**) intermedierek is izolálhatóak (69-89%), lehetőséget nyújtva ezzel további átalakításokra.

2.3. Biológiai aktív benzofuránvázis vegyületek szintézise

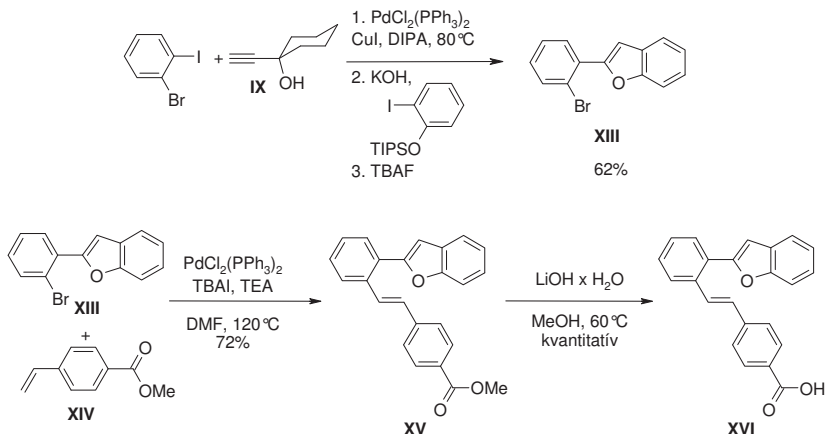
Az előzőekben ismertetett eljárást sikeresen alkalmaztuk két biológiai aktív benzofurán-származék: egy preklinikai vizsgálatban levő hatóanyag⁷ (**XVI**) és egy természetes vegyület, a vignafurán⁸ (**XX**) előállításánál.

A 6. ábrán látható benzofuránvázis vegyület, a 4-(*E*-2-(2-(benzofuran-2-il)fenil)vinil)benzoészav (**XVI**) szintézisét 2-(2'-brómfenil)-benzofurán (**XIII**) és metil-4-vinilbenzoát (**XIV**) Heck reakciójával oldottuk meg. A **XIII**-as kulcsintermediert 2-bróm-

⁷ Wallace, J. L.; McKnight, W.; Asfaha, S.; Liu, D. Y. *American Journal of Physiology* **1998**, 802-805.

⁸ Hiroya, K.; Suzuki, N.; Yasuhara, A.; Egawa, Y.; Kasano, A.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 4339.

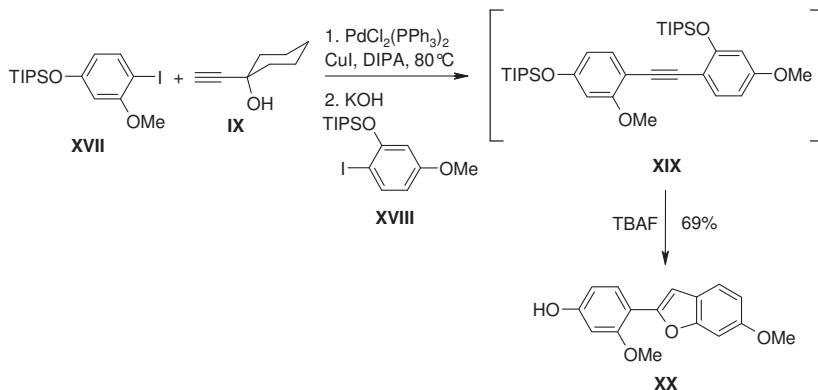
jódbenzol, TIPS védett 2-jódfenol és 1-etinil-ciklohexanol dominó kapcsolásával és gyűrűzárásával állítottuk elő (62%). A Heck kapcsolás szelektíven *transz* terméket (**XV**) adott, melyet 72%-os hozammal izoláltunk. Az észterhidrolízis lítium-hidroxid jelenlétében gyorsan lejártsódott, s kvantitatív hozamban izoláltuk a kívánt végterméket (**XVI**).



6. ábra. 4-(E-2-(benzofuran-2-il)fenil)vinil)benzoesav (**XVI**) totálszintézise

Az eredményeket összefoglalva elmondhatjuk, hogy 2-bróm-jódbenzolból kiindulva hét lépésben, 45%-os összesített hozammal jutottunk a kívánt végtermékhez (**XVI**), miközben mindössze kétszer kellett oszlopkromatográfiás elválasztást alkalmaznunk.

A vignafurán (**XX**) totálszintézisének is sikerrel alkalmaztuk az általunk kifejlesztett „one-pot” szintézismódszert. A kiindulási TIPS-védett jód-metoxifenol izomereket (**XVII**, **XVIII**) *O*-metil-rezorcín jódozásával és szililezésével állítottuk elő.



7. ábra. A vignafuran totálszintézise

A két védett izomer (XVII, XVIII) és 1-etinil-ciklohexanol (IX) dominó kapcsolása során eljutottunk a XIX-es acetilénszármazékig. A védőcsoport eltávolítása és gyűrűzárás után 69%-os termeléssel izoláltuk a vignafuránt (XX). A két biológiailag aktív molekula szintézisének elért hozamok szépen demonstrálják a kifejlesztett eljárás hatékonyságát.

3. Tudományos közlemények, előadások és poszterek

Közlemények

- 1, A zöld kémia tizenkét alapelve
Barta Katalin; Csékei Márton; Csihony Szilárd; Mehdi Hasszán; Horváth István Tamás; Pusztai Zoltán; Vlád Gábor
Magyar Kémikusok Lapja **2000**, 55, 173.
- 2, Selective Nucleophilic Substitutions on Tetrazines
Zoltán Novák; Beatrix Bostai; Márton Csékei; Krisztián Lőrincz; András Kotschy
Heterocycles **2003**, 60, 2653-2668.
- 3, The 'one-pot' preparation of substituted benzofurans
Márton Csékei; Zoltán Novák; Géza Timári; András Kotschy
Arkivoc **2004**, 5, 285-291.
- 4, The palladium-catalyzed preparation of condensed tetracyclic heterocycles and their application to the synthesis of *rac*-Mangochinine
Zoltán Vincze; A. Beatrix Bíró; Márton Csékei; Géza Timári; András Kotschy
Synthesis **2006**, 1375-1386.
- 5, Ethynyl-cyclohexanol: an efficient acetylene surrogate in Sonogashira coupling
Márton Csékei; Zoltán Novák; András Kotschy
Tetrahedron **2008**, 64, 975-981.
- 6, Development of a One-Pot Sequential Sonogashira Coupling for the Synthesis of Benzofurans
Márton Csékei; Zoltán Novák; András Kotschy
Tetrahedron **2008**, 64, in press.

Előadások

- 1, Transition Metal Catalyzed Synthesis of Heterocyclic Compounds
Beatrix Bostai, Márton Csékei, János Faragó, Zoltán Novák, Zoltán Vincze and András Kotschy
Hungarian-American Workshop on Molecular Catalyst Design for Green Chemistry, Budapest, 2002.
- 2, Transition Metal Catalyzed Synthesis of Heterocyclic Compounds
Beatrix Bostai, Márton Csékei, János Faragó, Zoltán Novák, Zoltán Vincze and András Kotschy
Green Chemistry in Hungary Symposium, Budapest, 2002.
- 3, Átmenetifém-katalízis a heterociklusos kémiában
Bostai Beatrix, Csékei Márton, Faragó János, Nagy András, Novák Zoltán, Vincze Zoltán, Timári Géza és Kotschy András
MTA Bruckner termi előadás, Budapest, 2002.
- 4, Heterociklusos vegyületek átmenetifém-katalizált szintézise
Novák Zoltán, Vincze Zoltán, Csékei Márton, Varga Balázs, Timári Géza, Kotschy András
MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2003.
- 5, Tetrazinok szelektív átalakításai nukleofilekkel
Bostai Beatrix, Faragó János, Csékei Márton, Novák Zoltán, Kotschy András
EMT Vegyészkonferencia, Kolozsvár, 2003.

- 6, Biológiaiilag aktív heterociklusok szintézise és molekuláris felismerése
Novák Zoltán, Kele Péter, Csékei Márton, Timári Géza és Kotschy András
MTA Bruckner termi előadás, Budapest, 2003.
- 7, Benzofurán vázas vegyületek palládiumkatalizált előállítása
Novák Zoltán, Csékei Márton, Timári Géza, Kotschy András
MTA Flavonoidkémiai munkabizottsági ülés, Budapest, 2003.
- 8, Benzofurán származékok palládiumkatalizált szintézise
Csékei Márton, Novák Zoltán, Timári Géza, Kotschy András
MTA Heterociklusos kémiai munkabizottsági ülés, Balatonszemes, 2004.
- 9, Nitrogén heterociklusok palládiumkatalizált előállítása
Bíró A. Beatrix, Vincze Zoltán, Csékei Márton, Kotschy András
MTA Heterociklusos kémiai munkabizottsági ülés, Balatonszemes, 2004.
- 10, Tandem Sonogashira coupling: an efficient tool in the synthesis and functionalization of heterocycles
Zoltán Novák, Márton Csékei, András Kotschy
14th International Symposium on Homogeneous Catalysis, München, 2004.
- 11, Organic moieties as metal surrogates in cross-coupling reactions
András Kotschy, Zoltán Novák, A. Beatrix Bíró, András Nagy, Márton Csékei
1st European Chemistry Congress, Budapest, 2006.
- 12, Metal poor and domino cross-coupling reactions as benign synthetic routes
András Kotschy, Zoltán Novák, Márton Csékei, A. Beatrix Bíró, András Nagy
International IUPAC Conference on Green-Sustainable Chemistry, Drezda, 2006.
- 13, Heterociklusos vegyületek palládiumkatalizált szintézise
Kotschy András, Novák Zoltán, Csékei Márton, Bíró A. Beatrix, Vincze Zoltán, Nagy András
XII. Nemzetközi vegyészkonferencia, Csíkszereda, 2006.
- 14, Ciklohexanon-védett acetilének alkalmazása Sonogashira kapcsolásokban
Csékei Márton, Novák Zoltán, Kotschy András
MTA Flavonoidkémiai Munkabizottsági ülés, Budapest, 2006.

Posztterek

- Tandem Sonogashira coupling: an efficient tool in the synthesis and functionalization of heterocycles
Márton Csékei, Zoltán Novák, Géza Timári, András Kotschy
21st European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Sopron, 2004, Abstract p.MP-23.
- Organic moieties as metal surrogates in cross-coupling reactions
András Kotschy, Zoltán Novák, A. Beatrix Bíró, András Nagy, Márton Csékei
1st European Chemistry Congress, Budapest, 2006, Abstract p.239.